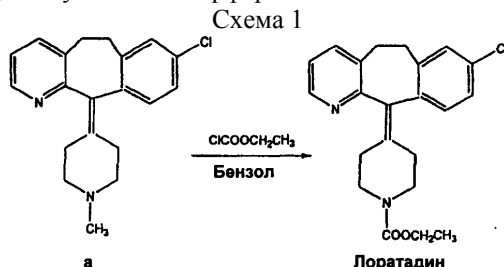
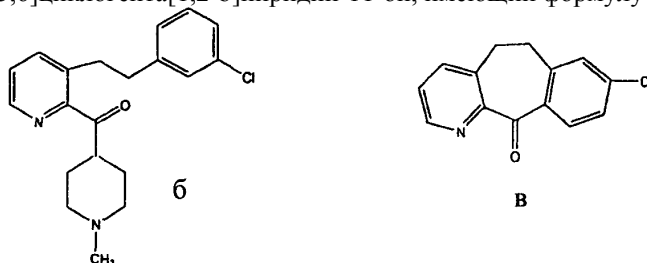


Настоящее изобретение касается процесса получения лоратадина - лекарственного средства, обладающего антигистаминной активностью. Лоратадин представляет собой 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-б]пиридин-11-илиден)-1-пиперидин этилкарбоксилат (The Merck Index, 12th ed., 5608, p.953). В частности, настоящее изобретение касается процесса синтеза лоратадина исходя из нового промежуточного соединения: 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина.

Лоратадин впервые был описан Schering в патенте США 4.282.233. В указанном патенте при синтезе лоратадина исходят из 8-хлор-11-(1-метилпиперид-4-илиден)-6,11-дигидро-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-б]-пиридина (а), который взаимодействует с этилхлорформиатом в бензоле. Эта реакция приведена на схеме 1.



Из анализа патентной литературы, касающейся синтеза лоратадина, установлено, что соединение (а) получают из двух основных промежуточных соединений. Первым из них является [3-[2-(3-хлорфенил)этил]пиридин-2-ил]-(1-метил-4-пиперидил)метанон формулы б), а второе представляет собой 8-хлор-5,6-дигидробензо[5,6]циклогепта[1,2-б]пиридин-11-он, имеющий формулу в).

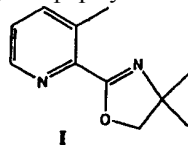


В патенте Schering, США № 4.731.447 описан синтез соединения а) исходя из соединения б), причем последнее получают четырехстадийным синтезом из 3-метил-2-цианопиридина. Путем циклизации соединения б) с использованием гиперкислоты, кислотная константа которой ниже -12, получают соединение а). В патенте США № 4.731.447 описывается одностадийный синтез соединения в) исходя из 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-пиридинкарбоксамидом путем его обработки гиперкислотой, или трехстадийный синтез без применения гиперкислоты.

Однако промышленное применение гиперкислот из-за их высокой коррозионной активности проблематично. В патенте Schering, США 4.659.716 описан синтез соединения а) исходя из соединения в). Соединение а) получают взаимодействием соединения в) с реактивом Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидином, с получением 8-хлор-11-(1-метилпиперидин-4-ил)-6,11-дигидро-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-б]-пиридин-11-ола, который при последующем дегидрировании дает соединение а). В патенте Schering, заявка WO 00/37457 описан другой процесс, в котором исходным является соединение в), а лоратадин получают без использования соединения а). В этом случае взаимодействие между соединением в) и илидом фосфора протекает по реакции Виттига; в результате реакции получают промежуточное соединение - нестабильный β-гидроксифосфонат. Из-за своей нестабильности указанный β-гидроксифосфонат необходимо стабилизировать, добавив к нему протонирующий агент (воду или уксусную кислоту), и только после этого возможно получение лоратадина с помощью термического разложения. Однако, как отмечается в заявке WO 00/37457, указанный продукт не находится в чистом виде; для того чтобы удалить примеси растворителя, примеси соединения в), а также примеси фосфорсодержащих соединений, необходима его очистка. Такую очистку проводят многократной дистилляцией, а завершают перекристаллизацией. Таким образом, помимо того, что указанный процесс является трудоемким, он вызывает потерю продукта.

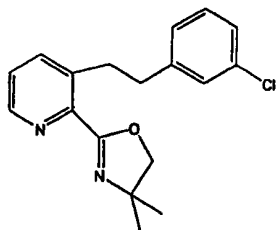
Следовательно, описанный синтез имеет много недостатков. К ним относятся: большое количество стадий; использование реагентов, с которыми трудно иметь дело в промышленных масштабах; образование нежелательных продуктов побочных реакций, требующих очистки продукта или промежуточного соединения, что снижает общий выход по процессу.

Удивительно, что, как было обнаружено в настоящее время, процесс, представляющий собой один из аспектов представленного изобретения, делает возможным синтез лоратадина исходя из 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина формулы I



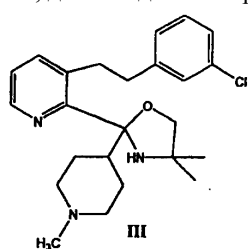
Соединение I взаимодействует с 3-хлорбензилхлоридом в присутствии сильного основания с полу-

чением соединения формулы II

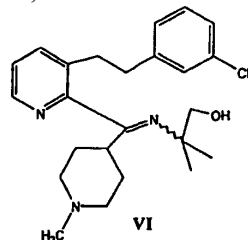


II

Соединение формулы II, взаимодействуя в присутствии реактива Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидина в инертном растворителе, дает соединение формулы III, а также небольшие количества соединения VI



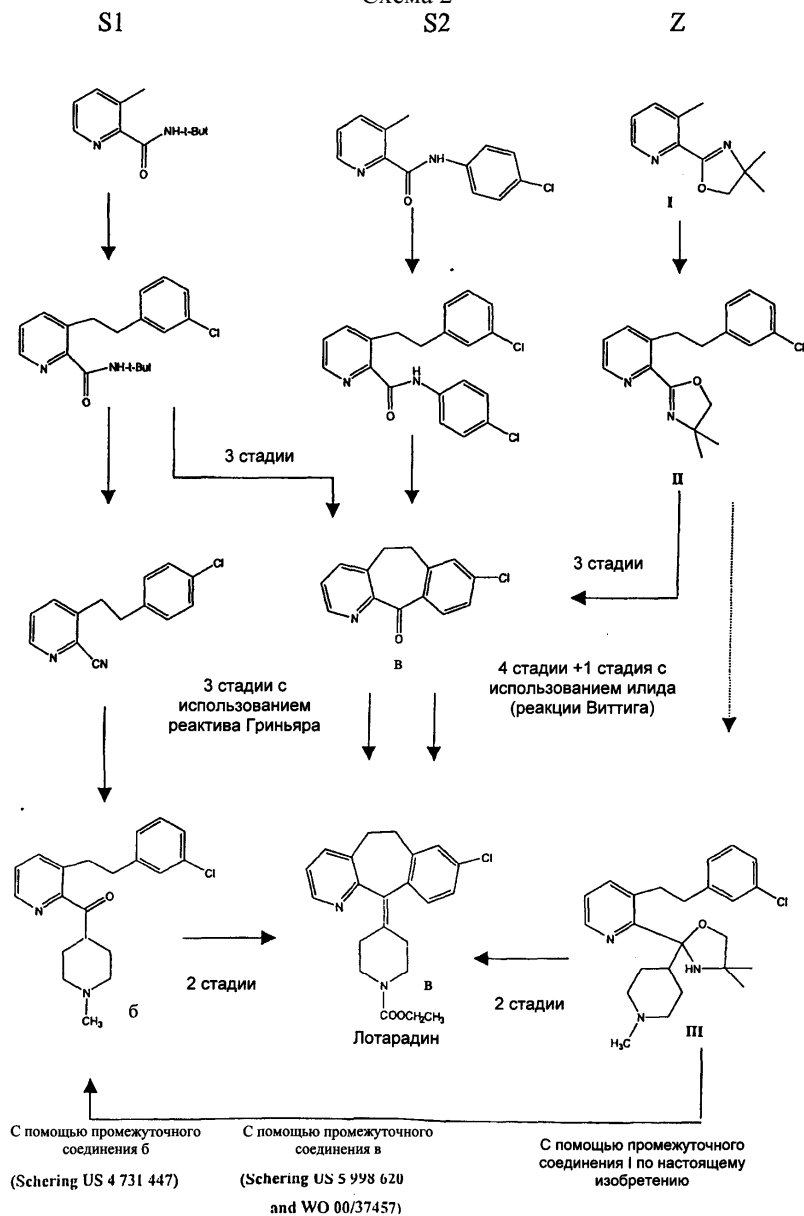
III



VI

Затем соединение формулы III, а также соединение VI (присутствие которого возможно) в условиях гидролиза превращают в промежуточное соединение б), из которого с помощью известных методов получают лоратадин.

Схема 2

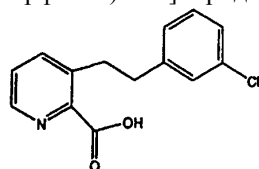


На схеме 2 процесс, представляющий собой предмет настоящего изобретения, сравнивают с процессами, описанными Schering; эти процессы обозначены аббревиатурой Z, S1 и S2 соответственно.

Второй аспект настоящего изобретения представлен новыми соединениями формул I, II и III, а также их применением для получения лоратадина.

Третий аспект настоящего изобретения представлен процессом получения промежуточного соединения б) исходя из соединения I, которое после обработки при 0°C диизопропиламином лития (LDA), а затем 3-хлорбензилхлоридом дает соединение II. Последующая обработка соединения II реактивом Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидином дает соединение III, которое в результате гидролиза приводит к промежуточному соединению б).

Четвертый аспект настоящего изобретения представлен способом (альтернативным по отношению к процессам S1 и S2 схемы 2) получения промежуточного соединения в) исходя из соединения II, которое в результате гидролиза дает 3-[2-(3-хлорфенил)этил]пиридин-2-карбоновую кислоту формулы IV



IV

Кислотную функцию соединения IV превращают в соответствующий хлорид, а затем связывают по реакции Фриделя-Крафта с получением промежуточного соединения в).

Пятым аспектом настоящего изобретения является процесс синтеза лоратадина, который осуществляется получением соединения II по описанному выше процессу в целях приготовления соединения в) с последующим превращением последнего соединения в лоратадин по известным методикам.

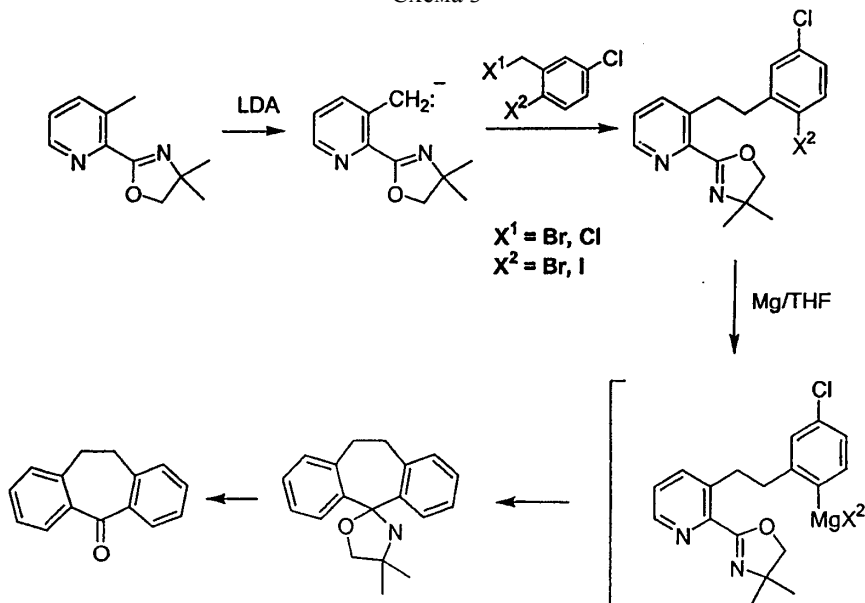
Предпочтительный вариант настоящего изобретения состоит в использовании в качестве исходного соединения 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина формулы I.

Очевидно, что использование аналогов оксазолина, таких как 4-метил-, 4,4-диметил- или 4-этилоксазолин, имеющих такие же заместители в положении 2, входит в границы настоящего изобретения. Выбор 4,4-диметил-4,5-дигидрооксазолина (соединение I) основан исключительно на критерии экономичности процесса.

Путь, который, как было обнаружено, является наиболее выгодным путем получения соединения I, описан в работе Fryzuk M.d., Jafarpour L. and Rettig S.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 3191. В этой статье приведены экспериментальные условия получения 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина. Последнее соединение получают путем взаимодействия 2-циано-3-метилпиридина и 1,1-диметиламиноэтанола при использовании в качестве катализатора $ZnCl_2$; реакция протекает в течение 15 ч при 140°C в отсутствие растворителя.

Полученное таким образом соединение I взаимодействует с 3-хлорбензилхлоридом или его аналогом (см. схему 3) в присутствии сильного основания, предпочтительно диизопропиламида лития (LDA). Указанная реакция проходит в инертном растворителе (тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир или гексан); предпочтителен тетрагидрофуран и диапазон температур от -15 до 25°C, а особенно предпочтителен температурный диапазон от -5 до 5°C. В итоге получают 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин формулы II.

Схема 3



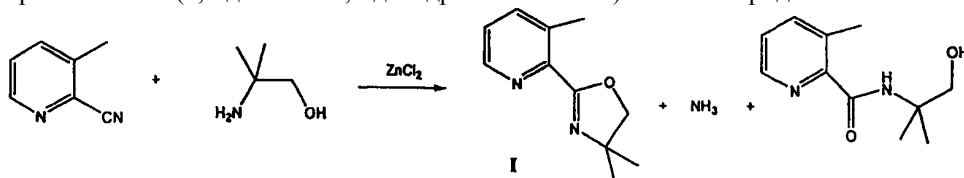
В результате взаимодействия соединения II с реактивом Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидином (приготовленным по стандартной технологии) получают 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазолидин-2-ил]пиридин формулы III; реакция протекает в тетрагидрофуране при температуре от -40 до 0°C (предпочтительно от -20 до -10°C).

Добавление к соединению II реактива Гриньяра происходит избирательно, и поэтому, как видно из схемы 2, исключаются дополнительные стадии, которые, однако, были необходимы для процесса Schering S1.

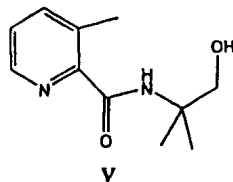
В завершение соединение III гидролизом можно превратить в соединение б), из которого по известной технологии получают лоратадин.

Следующие далее примеры предназначены для большей иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

Пример 1. Синтез 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина.



В 300 мл реактор с рубашкой поместили 100 г (0,847 мол.) 3-метил-2-цианопиридина, 151,08 г (1,695 мол.) 2-метил-2-аминопропанола и 5,77 г безводного ZnCl_2 (0,042 мол.); температуру повысили до 140°C (раствор образуется при температуре, составляющей приблизительно 60°C) и температуру в 140°C поддерживали в течение 15-18 ч. Во время реакции выделяются пары аммиака, и их собирают с помощью ловушки с разбавленной соляной кислотой. Окончание реакции контролируется методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции смесь охлаждают до 60°C и при этой температуре смесь фильтруют через тигель Gooch с получением приблизительно 190,06 г солей белого цвета. Затем охлаждение продолжают при комнатной температуре и добавляют 250 г толуола и 99 г насыщенного раствора NaCl. Водную фазу повторно экстрагируют толуолом, а органические фазы объединяют и вновь промывают водой, удаляя таким образом не прореагировавший диметиламиноэтанол. Раствор толуола упаривают, получив 166,5 г масла блекло-красного цвета; в этом масле по данным титра высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) содержалось 95,3% соединения I, а остальное представляло собой соединение формулы V.



В свою очередь, соединение V путем его обработки мезилхлоридом и триэтиламинном при -5°C в CH_2Cl_2 можно превратить в оксазолин.

Соединение I также можно подвергнуть дистилляции при 105-112°C и давлении в 1,5 мм рт.ст., оксазолиновый титр составляет >97%. Выход 98,5%.

Соединение I. $^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (dd, $J=4,3$ и $1,8$ Гц, 1H); 7,57 (dd, $J=7,9$ и $1,8$ Гц, 1H); 7,25 (dd, $J=7,9$ и $4,3$ Гц, 1H); 4,14 (s, 2H); 2,59 (s, 3H); 1,42 (s, 6H).

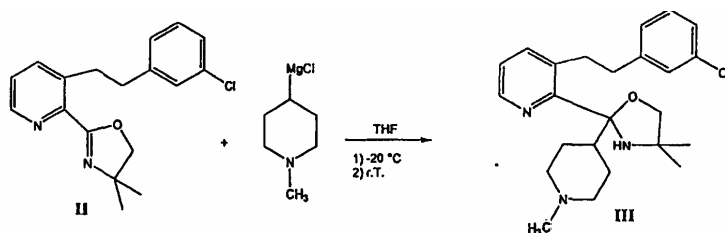
Пример 2. Синтез 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина.

В 3 л реактор с рубашкой, снабженный механической мешалкой и термометром, поместили 521,7 мл безводного тетрагидрофурана и 521,57 мл 2М раствора диизопропиламида лития и, выдерживая ингредиенты в атмосфере азота, температуру внутри реактора довели до -5°C. Затем медленно добавляли раствор, содержащий 158,8 г оксазолина (0,835 мол.) и 834,7 мл тетрагидрофурана, выдерживая при этом температуру, приблизительно равную 0°C. После добавления нескольких капель раствора произошло интенсивное сине-фиолетовое окрашивание. Общее время введения составило приблизительно 1 ч. Затем в течение приблизительно 1,5 ч добавляли 154,6 г (0,96 мол.) 3-хлорбензилхлорида, продолжая при этом поддерживать температуру, равную 0°C. В конце реакции добавили 521,7 г воды, доводя температуру до 20-25°C. Затем две образовавшиеся фазы разделили и органическую фазу выпарили с получением масла. Полученный таким образом сырой продукт перенесли в толуол и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали, получив 268,1 г масла; титр согласно ВЭЖХ составил 79%, конверсия 91,8%, выход 80,2%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 8,58 (dd, 1H); 7,31-7,10 (m, 5H); 4,17 (s, 2H); 3,37-3,28 (m, 2H); 2,95-2,86 (m, 2H); 1,47 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 160,78 (s); 147,75 (d); 146,07 (s); 144,10 (s); 139,22 (d); 138,52 (s); 134,44 (s); 129,98 (d); 129,11 (d); 127,07 (d); 126,61 (d); 125,22 (d); 79,02 (t); 69,07 (s); 37,37 (t); 35,84 (t); 28,98 (q, два совпадающих метила).

Пример 3. Синтез 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазолидин-2-ил]пиридина.

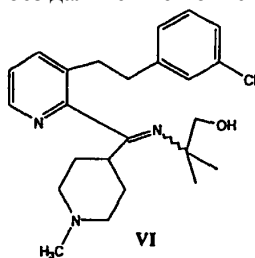


Получение реактива Гриньяра.

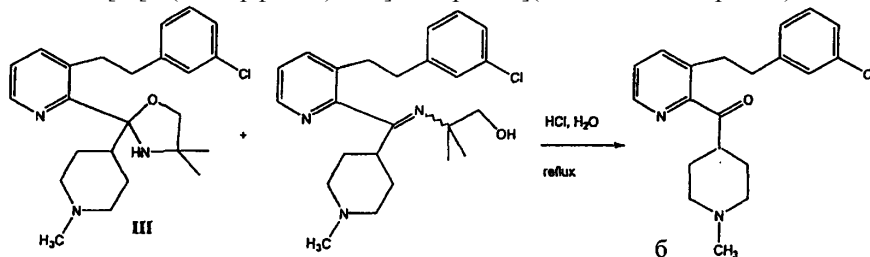
В 400 мл реактор, снабженный механической мешалкой, конденсатором, термометром и капельной воронкой на 100 мл, поместили 10 г опилок магния (0,41 мол.) и 163 г безводного тетрагидрофурана; действия осуществляли в атмосфере азота. Систему довели до 60°C и добавили приблизительно 1 мл Vitride® (70% вес./вес. раствор дигидро-бис(2-метоксиэтокси)алюмината натрия в толуоле), а также приблизительно 5% раствор 4-хлор-N-метилпиперидина (57,7 г; 0,41 мол.) в 163 г безводного тетрагидрофурана. Спустя несколько минут наблюдалось слабое выделение тепла. Затем медленно добавили остаток раствора. По завершении реакции смесь выдерживали в течение ночи при температуре 60°C. Суспензию Гриньяра, легко перемешиваемую, без дальнейших превращений использовали на последующей стадии присоединения.

Присоединение.

В 1 л реактор, снабженный механической мешалкой, конденсатором, термометром и капельной воронкой на 500 мл, поместили 116 г сырого 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина (0,32 мол.) и 368,6 г безводного тетрагидрофурана; действия осуществляли в атмосфере азота. Полученный раствор охладили до -20°C. После этого начали введение реактива Гриньяра, полученного на предыдущей стадии, при этом температуру сохраняли равной приблизительно -20°C. Затем охлаждение прекратили, и система вернулась к комнатной температуре. Протекание реакции контролировали методом ВЭЖХ. После того как смесь пробыла при комнатной температуре в течение ночи, мониторингом методом ВЭЖХ было показано приблизительно 2,9% (по площади) количество непрореагировавшего 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина. Смесь разбавили толуолом (200 мл) и медленно добавляли 270 г уксусной кислоты (водный 10% вес./вес. раствор). Получившуюся смесь перемешивали в течение приблизительно 30 мин, а затем оставили еще на 30 мин. Провели разделение фаз. Органическая фаза дала 146 г сырого продукта в виде темного масла, представляющего собой смесь соединения III и небольшого количества соединения VI. В последующих реакциях эта смесь двух продуктов использовалась без дальнейшей очистки.

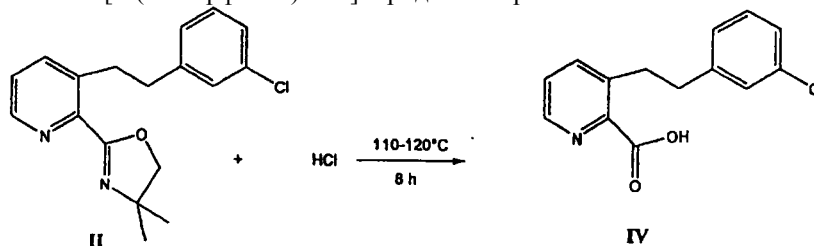


Пример 4. Синтез [3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-пиридил](1-метил-4-пиперидил)метанона.



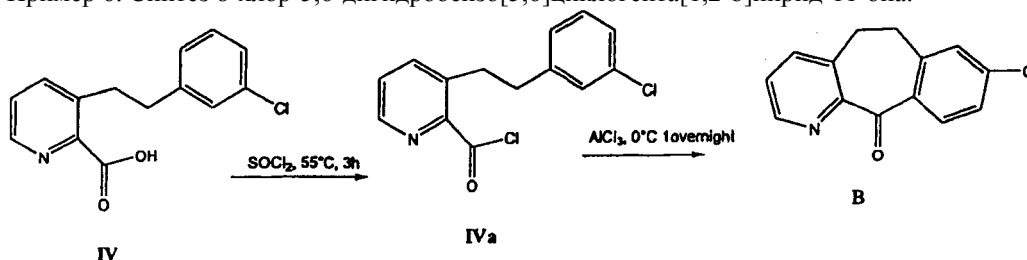
В 250 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и конденсатором, поместили 24,1 г сырого продукта (полученного по реакции из примера 3), 51,4 г воды и 10,2 г HCl (31% вес./вес.). Полученный таким образом раствор довели до состояния перегонки. После перегонки с обратным орошением в течение 14 ч контроль методами тонкослойной хроматографии и ¹H-ЯМР показали исчезновение субстрата. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном (CH₂Cl₂) (50 мл) и, добавив гидроксид натрия (NaOH) (30% вес./вес.), pH довели до величины 8,5-9. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄), а растворитель выпарили в вакууме. Сырой продукт в виде темного масла проанализировали методом ВЭЖХ (площадь приблизительно составила 58%). Кетон может быть перекристаллизован из воды в форме гидроклорида.

Пример 5. Синтез 3-[2-(3-хлорфенил)этил]пиридин-2-карбоновой кислоты.



В 2 л реактор, снабженный механической мешалкой, поместили 268,1 г (0,67 мол.) соединения II и 645,6 г воды; к полученной дисперсии при комнатной температуре добавили 787,3 г 31% HCl. Затем получившуюся в результате смесь довели до состояния перегонки. Контроль за взаимодействием осуществляли методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции смесь охладили до 60°C, добавили 1340,6 г толуола и с помощью 30% NaOH значение pH этой смеси довели до величины 5; образовавшиеся фазы разделили. Водную фазу повторно экстрагировали толуолом, а две органические фазы объединили. После выпаривания толуола было получено 219 г масла темного цвета с 80% титром. Перекристаллизацией из толуола при 0°C из этого темного масла можно получить твердое вещество белого цвета.

Пример 6. Синтез 8-хлор-5,6-дигидробензо[5,6]циклопента[1,2-b]пирид-11-она.

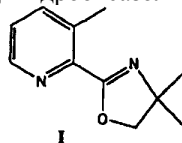


5 г соединения IV с 70% титром поместили в реактор на 250 мл. При комнатной температуре добавляли по каплям 70 г SOCl₂, смесь довели до температуры, составляющей 55-60°C, и оставили на 3 ч для дальнейшего взаимодействия. Исчезновение кислоты контролировали методом тонкослойной хроматографии. После этого избыток SOCl₂ отогнали, получив при этом 6 г осадка темного цвета. Указанный осадок растворили приблизительно в 10 мл дихлорэтана. Реакционную смесь охладили до 0°C и добавляли порциями 5,3 г AlCl₃. Образовавшуюся при этом смесь оставили на ночь при температуре в диапазоне от -5 до 0°C. По окончании реакции смесь подкислили 1N HCl, поддерживая при этом температуру в диапазоне от 10 до 15°C. Образовавшиеся фазы разделили, вторую кислотную экстракцию осуществляли 50 мл воды, водные фазы объединили. Подщелочили с помощью NaOH до pH 12, а затем повторно экстрагировали толуолом. После выпаривания растворителя было получено твердое вещество, которое после перекристаллизации из диизопропилового эфира дало 2 г бледно-желтого твердого вещества, его ЯМР титр был выше 99%, а выход составил 62%.

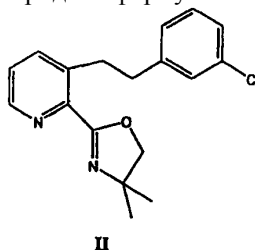
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения лоратадина, включающий:

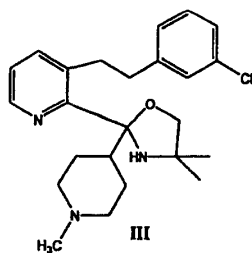
а) взаимодействие 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина формулы I



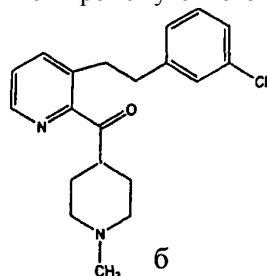
с 3-хлорбензилхлоридом в присутствии сильного основания с получением 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина формулы II



б) взаимодействие соединения II с реактивом Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидином в инертном растворителе с получением 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазол-2-ил]пиридина формулы III



в) гидролиз соединения III с получением промежуточного соединения формулы б



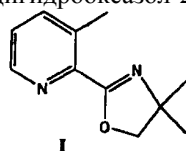
которое превращают в лоратадин известными методами.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве указанного сильного основания используют диизопропиламид лития.

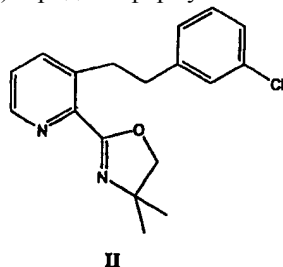
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве указанного инертного растворителя используют тетрагидрофуран.

4. Способ синтеза промежуточного соединения б, включающий:

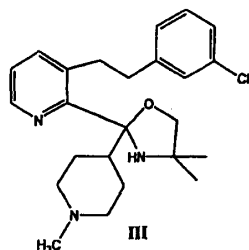
а) взаимодействие 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина формулы I



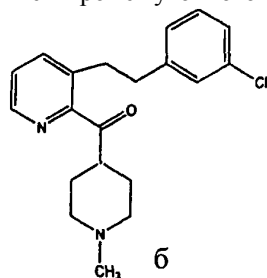
с 3-хлорбензилхлоридом в присутствии сильного основания с получением 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина формулы II



б) взаимодействие соединения II с реактивом Гриньяра 4-хлор-N-метилпиперидином в инертном растворителе с получением 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)оксазол-2-ил]пиридина формулы III



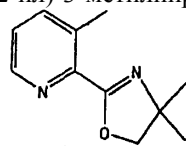
в) гидролиз соединения III с получением промежуточного соединения формулы б



5. Способ по п.4, отличающийся тем, что в качестве указанного растворителя используют тетрагидрофуран, а в качестве сильного основания используют диизопропиламид лития.

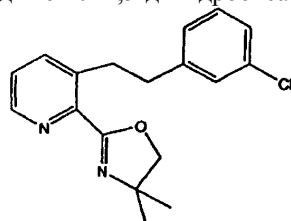
6. Способ по п.4, отличающийся тем, что гидролиз проводят в кислой среде.

7. 2-(4,4-Диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридин формулы I



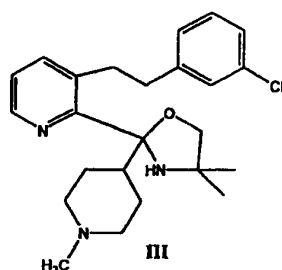
I

8. 3-[2-(3-Хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридин формулы II



II

9. 3-[2-(3-Хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метил-4-пиперидил)-2-оксазолидинил]пиридин формулы III



III

10. Применение 2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-3-метилпиридина формулы I в качестве промежуточного соединения для получения лоратадина.

11. Применение 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина формулы II в качестве промежуточного соединения для получения лоратадина.

12. Применение 3-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-[4,4-диметил-2-(1-метил-4-пиперидил)оксазолидин-2-ил]пиридина формулы III в качестве промежуточного соединения для получения лоратадина.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6